

**RONNY DE SOUZA MACHADO**

**PREVALÊNCIA DE ESÔFAGO DE BARRETT EM  
PACIENTES SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA  
ALTA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**RONNY DE SOUZA MACHADO**

**PREVALÊNCIA DE ESÔFAGO DE BARRETT EM  
PACIENTES SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA  
ALTA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima  
Professor Orientador: Prof. Dr. Viriato João Leal Cunha  
Professora Co-orientadora: Dr. Ana Luiza Curi Hallal**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

Machado, Ronny de Souza.

*Prevalência de esôfago de Barrett em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta* / Ronny de Souza Machado. Florianópolis, 2006.

39 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Graduação em Medicina.

1. Esôfago de Barrett. 2. Prevalência. 3. Endoscopia digestiva alta. 4. Eritelização colunar. 5. Metaplasia intestinal. I. Prevalência de esôfago de Barrett nos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Nelson e Maria,  
e ao meu irmão, Bruno, pelo incentivo e  
compreensão durante os 6 anos da faculdade.*

*Obrigado!*

## AGRADECIMENTOS

Expresso inicialmente minha gratidão a todas as pessoas e Instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho. Agradeço especialmente:

A Deus por ter me dado capacidade de realizar este trabalho.

Aos meus pais, Nelson da Costa Machado Filho e Maria das Graças Souza Machado, e ao meu irmão, que mesmo longe, sempre me apoiaram e proporcionaram as melhores condições para que pudesse ter uma boa graduação.

Ao meu Orientador, Dr. Viriato João Leal Cunha, que sempre esteve à disposição e pode contribuir com suas críticas e elogios, não apenas para realização do trabalho, mas também para meu futuro na profissão.

A minha Co-Orientadora, Dr. Ana Luiza Curi Hallal, que mesmo muito ocupada, sempre esteve disponível para contribuir com a realização desse trabalho.

A todos os funcionários dos laboratórios: Instituto de Diagnóstico Anatomopatológico (IDAP) e do Macro e Micro, em especial a Dra. Irene Vieira Souza.

A toda equipe do Serviço de Endoscopia Digestiva da Clínica Imagem, principalmente as pessoas que trabalham junto com meu Orientador.

Aos meus grandes amigos que fiz nesses 6 anos de faculdade, César Lazzarotto, Nelson Fabrício Goetten de Lima, Thiago Wolff da Costa, Ricardo Cardoso Backer, Rodrigo Rodrigues da Silva e Déborah Cristina Ribas, que nas horas mais difíceis sempre me apoiaram. Agradeço ao grande amigo Carlos Costa, que contribuiu maneira significativa para realização desse trabalho.

A todas as pessoas que conheci no decorrer da realização do trabalho e contribuíram de alguma forma para o melhor deste, em especial à professora Vitória Regina da Silva e Isabella Regina da Silva.

## RESUMO

**Introdução:** O esôfago de Barrett é uma doença adquirida, relacionada a uma maior incidência de adenocarcinoma de esôfago. Caracteriza-se pela substituição do epitélio escamoso estratificado pelo epitélio metaplásico colunar, contendo células caliciformes. A prevalência do esôfago de Barrett na população em geral é incerta. De acordo com a extensão do epitélio metaplásico, pode ser classificado em Barrett curto e Barrett longo.

**Objetivos:** Determinar a prevalência do esôfago de Barrett em pacientes encaminhados para realização de endoscopia digestiva alta.

**Métodos:** Foram avaliadas, retrospectivamente, 2196 endoscopias digestivas altas de pacientes que realizaram o exame na Clínica Imagem entre Janeiro de 2001 a Dezembro de 2005. Quando identificada alteração compatível com esôfago de Barrett, foi realizada a biópsia e avaliada a presença de hérnia hiatal, estenose, úlcera e esofagite. Além disso, foi analisada a extensão da lesão. Histologicamente foi verificada a presença de epiteliação colunar e metaplasia intestinal. Quando ambas presentes, o diagnóstico de esôfago de Barrett era confirmado.

**Resultados:** No exame endoscópico foram encontradas alterações compatíveis com esôfago de Barrett em 4,3% dos pacientes. Quanto à extensão, 4% apresentavam Barrett curto e 0,3% Barrett longo. A maioria dos pacientes apresentou hérnia hiatal e/ou esofagite associado. No exame anatomopatológico, 3,2% dos pacientes apresentaram epiteliação colunar e metaplasia intestinal, confirmando o diagnóstico de esôfago de Barrett. A média de idade dos pacientes foi de 54,2 anos e a prevalência maior no sexo masculino.

**Conclusões:** Esôfago de Barrett foi encontrado em 3,2% do grupo avaliado. Foi mais relacionado ao sexo masculino e na faixa etária compreendida entre 50 e 60 anos.

## ABSTRACT

**Background:** Barrett's esophagus is an acquired disease that is associated with an increasing incidence of adenocarcinoma. The columnar epithelium with goblet cells replaces the normal squamous epithelium. The prevalence of Barrett's esophagus in the general population is uncertain. According to the length of columnar epithelium it can be short segment Barrett's esophagus or long segment Barrett's esophagus.

**Objective:** To determine the prevalence of Barrett's esophagus in patients undergoing upper endoscopy.

**Method:** From January of 2001 to December of 2005, 2196 patients underwent to upper endoscopy at Clínica Imagem. If endoscopic suggestive signs of columnar lined esophagus were found, biopsies were performed and patients were evaluated for the presence of hiatal hernia, estenosis, ulcer and esophagitis. The length of lesions was also evaluated. The presence of columnar epithelium and intestinal metaplasia was verified at histological analysis. When both were detected Barrett's esophagus was diagnosed.

**Results:** Endoscopic signs suggestive of Barrett's esophagus were found in 4.3% of patients. The mean age was 54.2 years. According to the length 4% of patients had short segment Barrett's esophagus and 0.3% long segment Barrett's esophagus. The majority of these patients have hiatal hernia and/or esophagitis associated. Epithelium columnar and intestinal metaplasia were present in 3.2% of patients, confirming Barrett's esophagus. The mean age was 54.2 years and the prevalence

**Conclusions:** Barrett's esophagus was found in 3.2% of the evaluated group, and it was more frequent in men at sixth decade. Patients with Barrett's esophagus showed a tendency to be male.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Foto A: JEC normal. Foto B: Exemplo de Barrett longo, em forma circunferencial. ....	8
Figura 2 - Foto A: Exemplo de Barrett curto. Foto B: Exemplo de Barrett curto com difícil visualização.....	8
Figura 3 - Foto A: Exemplo de Barrett associado à hérnia hiatal. Foto B: Exemplo de Barrett associado à esofagite. ....	8
Figura 4 - Fotomicrografia de área de epitelização colunar mostrando células caliciformes(A) que caracterizam a intestinalização do epitélio (H&E,400x). ....	9
Figura 5 - Distribuição dos pacientes com achado endoscópico compatível com EB em relação ao sexo. ....	10
Figura 6 - Distribuição dos dados do achado histopatológico. ....	12
Figura 7 - Distribuição dos pacientes com EB de acordo com o sexo.....	12



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASGE	<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
BC	Barrett curto
BL	Barrett longo
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EB	Esôfago de Barrett
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
HE	Hematoxilina-eosina
JEC	Junção escamocolunar
JGE	Junção gastroesofágica
IBP	Inibidores da bomba de prótons
IDAP	Instituto de Diagnóstico Anatomopatológico
PCNA	Antígeno nuclear de células proliferativas

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>ix</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>4</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Tipo de Estudo .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Local.....</b>	<b>5</b>
<b>3.3 Amostra .....</b>	<b>5</b>
<b>3.4 Critérios de Inclusão .....</b>	<b>5</b>
<b>3.5 Dados coletados.....</b>	<b>5</b>
<b>3.5.1 Parâmetros avaliados.....</b>	<b>5</b>
<b>3.6 Procedimentos.....</b>	<b>6</b>
<b>3.6.1 Protocolo de endoscopia e biópsias .....</b>	<b>6</b>
<b>3.6.2 Avaliação histopatológica .....</b>	<b>6</b>
<b>3.7 Fonte de dados .....</b>	<b>6</b>
<b>3.8 Processamento dos Dados .....</b>	<b>6</b>
<b>3.9 Métodos Estatísticos .....</b>	<b>6</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>
<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>28</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O esôfago é um longo tubo muscular, elástico e contrátil, situado entre a faringe e a cárdia. Seu limite inferior é na altura da 11ª vértebra dorsal e da união da 7ª cartilagem costal ao esterno. A parede esofágica é composta internamente por mucosa e submucosa. Abaixo da submucosa há o plano muscular, sendo este menos espesso no esôfago distal. Esse plano é constituído por uma camada circular e outra longitudinal. Entre a submucosa e a muscular existe um tecido aureolar frouxo. Um segmento de 3 centímetros no esôfago proximal, ao nível do músculo cricofaríngeo, é denominado esfíncter esofágico superior. A junção entre o esôfago e o estômago é marcada por um limite irregular entre o epitélio estratificado típico esofágico e o colunar simples, que continua com o glandular gástrico. O segmento de 2 a 4 centímetros situado próximo à junção gastroesofágica (JGE), na altura do diafragma, é denominado esfíncter esofágico inferior. A manutenção do tônus esfinteriano é necessária para prevenir o refluxo do conteúdo gástrico, contribuindo na prevenção do desenvolvimento de alterações esofágicas, como o esôfago de Barrett.<sup>1</sup>

O esôfago de Barrett (EB) foi inicialmente descrito em 1950 por Norman Barrett, que relatou um caso de úlcera péptica em esôfago distal, coberto por epitélio colunar.<sup>2</sup> Barrett sugeriu que a linha colunar no esôfago representava um esôfago congênito curto associado a um estômago intratorácico.<sup>3</sup> Em 1953 Alisson e Johnstone corroboraram com a hipótese de EB congênito, defendida por Norman Barrett, porém relataram que essa condição, além de congênita, poderia ser adquirida, e se tratava de um esôfago com metaplasia colunar.<sup>3</sup> Um marco na patogênese do EB foi descrito em 1970 por Bremner e colaboradores, que sugeriram a migração ascendente de células colunares em substituição as células escamosas destruídas pela ação persistente do ácido gástrico decorrente do refluxo gastroesofágico.<sup>3</sup> Atualmente, existem controvérsias a respeito da definição dessa doença. O *American College of Gastroenterology* (ACG) define EB como sendo a substituição do epitélio escamoso estratificado em qualquer extensão, pelo epitélio colunar especializado contendo células caliciformes.<sup>2</sup> Estas alterações são visíveis na endoscopia digestiva alta (EDA) e para confirmação do diagnóstico é necessário um exame anatomopatológico compatível. No achado endoscópico suspeita-se de esôfago de Barrett quando são visualizadas áreas circunferenciais ou na forma de lingüetas de coloração vermelho salmão na região do esôfago distal. Após o diagnóstico endoscópico, são realizadas biópsias das áreas suspeitas e

adjacentes à lesão. Para o diagnóstico definitivo, é necessária a presença de epiteliação colunar associada à metaplasia intestinal com células caliciformes.<sup>4-8</sup>

O esôfago de Barrett pode ser classificado de acordo com a extensão da lesão, em: Barrett curto (BC), se a extensão for menor que três centímetros; e Barrett longo (BL), se a extensão for maior ou igual a três centímetros.<sup>9</sup> Csendes *et al.*<sup>10</sup> fizeram um estudo comparando características clínicas, endoscópicas e histológicas de pacientes com BC, BL e metaplasia da cárdia. Analisando os pacientes com BC e BL, concluíram que a duração do refluxo gástrico e a presença de hérnia hiatal e displasia é significativamente maior nos pacientes com BL.<sup>10</sup> Novas classificações em relação à extensão têm sido sugeridas, nas quais acrescenta-se Barrett ultra-curto, cuja extensão é menor que 0,5 centímetros; e/ou Barrett invisível, cuja alteração é apenas anatomopatológica (metaplasia intestinal).<sup>11</sup>

A incidência do adenocarcinoma esofágico vem aumentando nas últimas décadas.<sup>2, 9, 12-14</sup> Está comprovado sua relação com o EB, considerado lesão pré-maligna. O carcinoma esofágico desenvolve-se a partir da metaplasia intestinal que, se não tratada, e, em alguns casos mesmo em tratamento, evolui para displasia de baixo grau e posteriormente para displasia de alto grau culminando em adenocarcinoma de esôfago em alguns casos.<sup>2, 13</sup>

Pacientes com esôfago de Barrett frequentemente apresentam sintomas de refluxo gastroesofágico, incluindo pirose e regurgitação.<sup>15</sup> Provavelmente, a ação crônica desse refluxo acarreta inflamação e ulceração no epitélio escamoso. Durante a reparação da mucosa lesada, células totipotenciais crescem nessas áreas e se diferenciam em células colunares com metaplasia intestinal.<sup>5</sup>

A prevalência do esôfago de Barrett na população é difícil de ser estimada, pois nem todas as pessoas com esta doença apresentam sintomas. No momento, não existe consenso a respeito do rastreamento da doença. A prevalência é bastante variada e está na dependência da indicação da endoscopia, da população estudada e da definição adotada para a doença.<sup>8</sup> Diversos estudos incluem pacientes que realizam endoscopia independente da indicação, enquanto outros não separam Barrett curto ou longo. Outros ainda incluem metaplasia da cárdia.<sup>8</sup>

Pacientes do sexo masculino apresentam um risco maior para o desenvolvimento do esôfago de Barrett.<sup>7, 14, 15</sup> Em um estudo realizado por Cameron *et al.*,<sup>16</sup> a prevalência foi duas vezes maior nos homens. O EB é uma patologia adquirida cuja incidência aumenta com a idade. Segundo Parada *et al.*,<sup>11</sup> metade da prevalência ocorre aos 40 anos e esta deve ser a idade média do desenvolvimento da doença, apesar da idade média dos pacientes diagnosticados ser de 60 anos. Em um estudo feito por Ronkainen *et al.*<sup>14</sup> a prevalência do EB

em indivíduos submetidos à endoscopia digestiva alta por diversas indicações foi de 1,6%. Desse total, 60% eram homens. Analisando a distribuição dos pacientes com EB em relação à faixa etária, concluíram que 12,5% tinham menos que 35 anos, 50% estavam entre 35 e 65 anos e 43,8% com mais de 65 anos.

Em relação ao tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas, existem discordâncias na associação com esôfago de Barrett. Atualmente, não há consenso a respeito da influência dessas drogas no EB. Alguns autores sugerem que ambos não são considerados como fatores de risco.<sup>7, 8, 14</sup> Outros relatam que pacientes etilistas e/ou tabagistas têm risco aumentado de desenvolver EB.<sup>9</sup>

Atualmente é bem definida a relação do esôfago de Barrett com hérnia hiatal. A prevalência do EB é significativamente maior nos pacientes com esta condição. Além disso, nesses pacientes a extensão da lesão é maior.<sup>7, 11, 17</sup> Hérnia hiatal tem influência na redução do tônus do esfíncter esofágico inferior, levando a um maior refluxo do ácido gástrico. Porém, muitos mecanismos não identificados associados à hérnia hiatal poderiam contribuir para a ocorrência de Barrett e sua extensão.<sup>17</sup>

Esofagite de refluxo é uma lesão na mucosa esofágica com inflamação subsequente decorrente do refluxo gástrico. Em resposta ao conteúdo do ácido gástrico ou dos metabólitos tóxicos dos sais biliares, surge no esôfago distal epiteliações colunares.<sup>11</sup> Cameron *et al.*<sup>16</sup> concluíram que a distribuição e a extensão das erosões na esofagite de refluxo diferem da extensão e distribuição da epiteliação colunar que ocorre no EB.<sup>16</sup> Eles sugerem que esta doença pode surgir após a cicatrização das erosões esofágicas e na presença da continuação do refluxo ácido.

Considerando a importância das alterações relacionadas ao esôfago de Barrett e tendo visto seu potencial pré-maligno, foi realizado o presente estudo objetivando determinar a prevalência desta condição em nosso meio.

## **2 OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo é determinar a prevalência do esôfago de Barrett em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em um Serviço de Endoscopia Digestiva em Florianópolis.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo.

#### **3.2 Local**

O estudo foi desenvolvido a partir de dados coletados de pacientes atendidos no Serviço de Endoscopia Digestiva da Clínica Imagem, localizada em Florianópolis.

#### **3.3 Amostra**

Foram analisadas 2196 endoscopias digestiva alta realizadas em diferentes pacientes no período de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2005, executadas por um mesmo médico endoscopista.

#### **3.4 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no trabalho pacientes que no achado endoscópico suspeitou-se de esôfago de Barrett. Endoscopicamente, EB foi pesquisado quando se suspeitava de uma linha de epitélio colunar no esôfago, que era identificada por meio de uma mucosa de coloração vermelho salmão tanto em áreas circunferenciais acima da junção escamocolunar (JEC) quanto em lingüetas adjacentes à junção independente da sua extensão. Foi definido como BL (Figura 1B), se a lesão tinha três ou mais centímetros de extensão. Com extensão menor que três centímetros, esses achados foram definidos como BC (Figuras 2A e 2B).

#### **3.5 Dados coletados**

##### **3.5.1 Parâmetros avaliados**

Foram coletados os dados de idade e sexo dos pacientes que tiveram achado endoscópico compatível com esôfago de Barrett. Foi avaliada a extensão da lesão, a presença de hérnia hiatal (Figura 3A), esofagite (Figura 3B), estenose e úlcera. Histologicamente avaliou-se a presença de epitelização colunar e metaplasia intestinal. Também foi analisada a presença de displasia e adenocarcinoma.



### **3.6 Procedimentos**

#### **3.6.1 Protocolo de endoscopia e biópsias**

Todos os exames foram realizados pelo mesmo médico endoscopista, utilizando-se vídeoendoscópio Olympus Evis CV-100. O preparo dos pacientes submetidos ao exame consistiu em jejum de 12 horas, luftal gotas via oral, anestesia em orofaringe com xylocaína spray, sedação com midazolan e meperidina endovenosa. O exame endoscópico avaliou os principais pontos de referência do esôfago distal em relação à arcada dentária superior: pinçamento diafragmático, JGE e JEC. Também foi documentada a presença ou ausência de hérnia de hiato, estenose, úlcera e esofagite, classificada conforme Savary-Miller.<sup>4</sup>

As biópsias de esôfago foram realizadas em casos de achado endoscópico compatível com esôfago de Barrett, e utilizadas pinças de abertura de seis milímetros. Nos casos de mucosa de aspecto róseo-avermelhado circunferencial extensa, as biópsias foram realizadas nos quatro quadrantes com intervalos de dois centímetros.

#### **3.6.2 Avaliação histopatológica**

As biópsias foram fixadas em formalina 10% e encaminhadas aos Serviços de Anatomia Patológica dos laboratórios Macro e Micro ou ao Instituto de Diagnóstico Anatomopatológico (IDAP). As lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina e submetidas ao método de análise histoquímica PAS-alcian blue pH 2,5. Diagnosticou-se EB na presença de epiteliação colunar e metaplasia intestinal, contendo células caliciformes. A metaplasia intestinal pode ser facilmente identificada aplicando hematoxilina-eosina (H&E) (Figura 4).

### **3.7 Fonte de dados**

Foram analisadas as informações presentes nos arquivos de laudos endoscópicos e histopatológicos dos serviços envolvidos no estudo.

### **3.8 Processamento dos Dados**

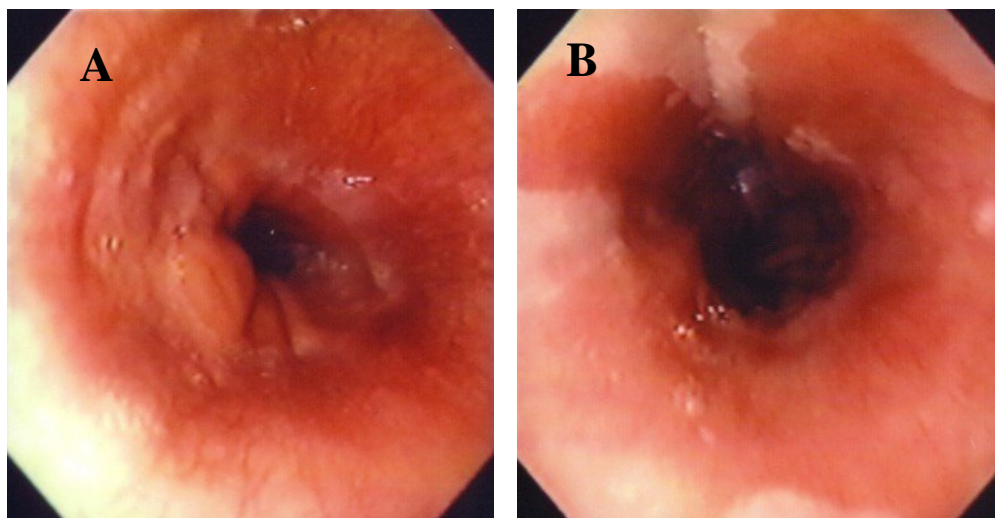
Os dados foram selecionados a partir dos laudos endoscópicos e histopatológicos e foram digitados em planilha de dados do programa Microsoft Excel®, versão 2003 passando por uma análise por meio de Tabela Dinâmica gerando os gráficos e tabelas.<sup>18</sup>

### **3.9 Métodos Estatísticos**

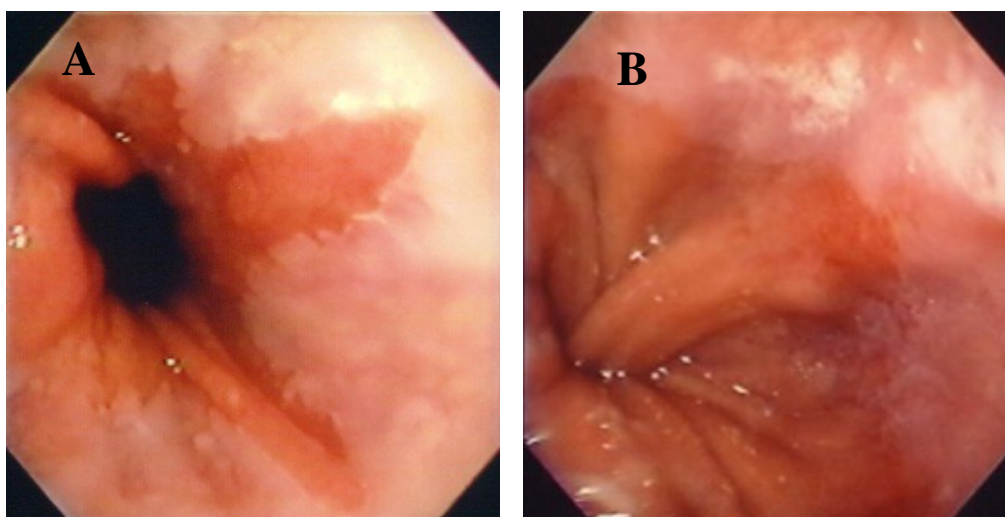
Para análise dos dados foi utilizada a estatística descritiva sendo apresentada em

percentagem, médias e desvio padrão para as variáveis.

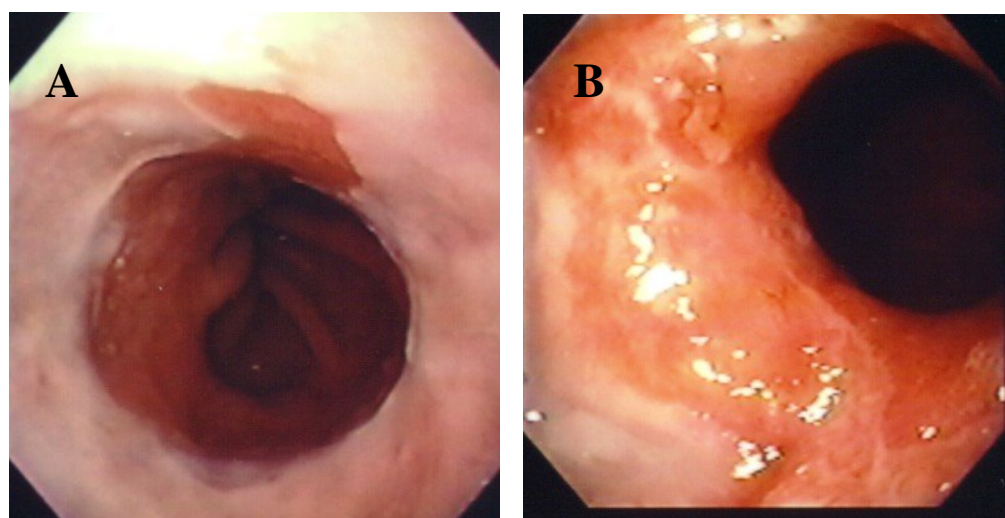
Utilizou-se o teste estatístico qui quadrado sendo admitido significado estatístico quando  $p < 0,05$  ( $P < 5\%$ ), utilizando o programa Epi-Info 6.04, e seu aplicativo *Analysis*; para o cruzamento das variáveis e controle de erros.<sup>19</sup>



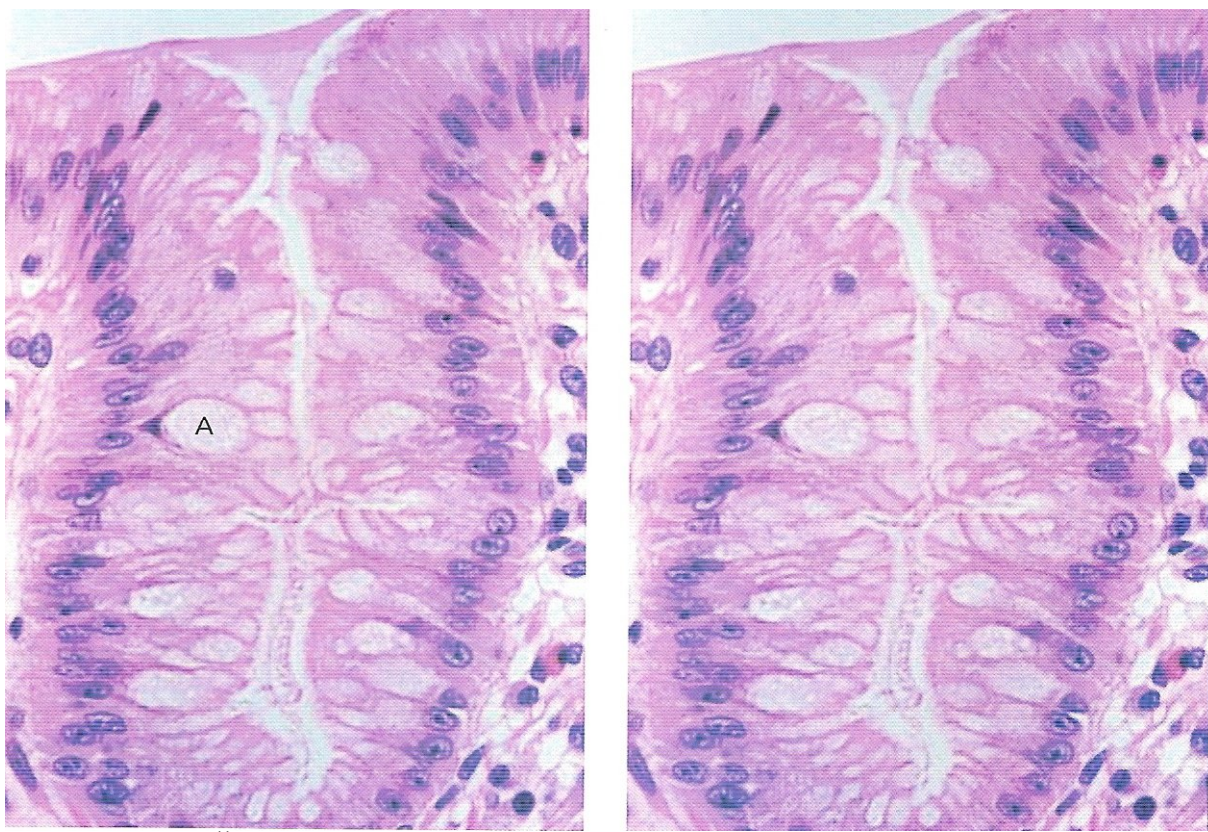
**Figura 1** – Foto A: JEC normal. Foto B: Exemplo de Barrett longo, em forma circunferencial.



**Figura 2** - Foto A: Exemplo de Barrett curto. Foto B: Exemplo de Barrett curto com difícil visualização.



**Figura 3** - Foto A: Exemplo de Barrett associado à hérnia hiatal. Foto B: Exemplo de Barrett associado à esofagite.



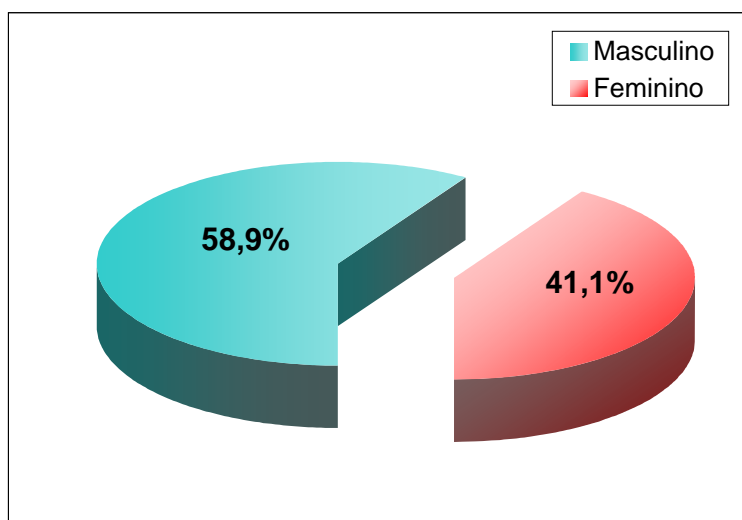
FONTE: Parada *et al.*<sup>11</sup>

**Figura 4** – Fotomicrografia de área de epitlização colunar mostrando células caliciforme (A) que caracterizam a intestinalização do epitélio.

## 4 RESULTADOS

Durante o período de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2005 foram realizadas 2196 endoscopias digestivas altas por um mesmo médico da equipe do Serviço de Endoscopia da Clínica Imagem. Todos os pacientes encaminhados para realização do exame apresentavam sintomas relacionados ao trato digestivo alto.

Quanto ao achado endoscópico, foram visualizadas alterações compatíveis com esôfago de Barrett em um total de 95 pacientes (4,3%). A distribuição dos pacientes em relação à faixa etária variou entre 19 e 92 anos, com uma média de 54,2 anos. Quanto ao sexo, ocorreu uma maior prevalência em pacientes do sexo masculino totalizando 56 (58,9%) casos (Figura 5).



**Figura 5** - Distribuição dos pacientes com achado endoscópico compatível com EB em relação ao sexo.

De acordo com a extensão da epiteliação colunar, verificou-se que 7 (0,3%) dos pacientes apresentaram uma lesão com extensão maior ou igual a três centímetros, caracterizando BL; e 4% menor que três centímetros, caracterizando BC. De acordo com os parâmetros analisados, verificou-se que dos 95 casos que tiveram achados endoscópicos compatíveis com EB, 61 (64,2%) apresentaram o diagnóstico de hérnia hiatal associada e 41 (43,2%) de esofagite de refluxo (Tabela 1). Destes 95 pacientes, um total de 33 (34,7%) possuíam hérnia hiatal e esofagite concomitante.



**Tabela 1** – Distribuição dos achados endoscópicos conforme a extensão da lesão.

		Barrett longo (n = 7)		Barrett curto (n = 88)		Total (n = 95)	
		n	%	n	%	n	%
<b>Esofagite</b>	Sim	3	42,9%	38	43,2%	41	43,2%
	Não	4	57,1%	50	56,8%	54	56,8%
<b>Estenose</b>	Sim	2	28,6%	2	2,3%	4	4,2%
	Não	5	71,4%	86	97,7%	91	95,8%
<b>Hérnia</b>	Sim	6	85,7%	55	62,5%	61	64,2%
	Não	1	14,3%	33	37,5%	34	35,8%
<b>Úlcera</b>	Sim	1	14,3%	5	5,7%	6	6,3%
	Não	6	85,7%	83	94,3%	89	93,7%

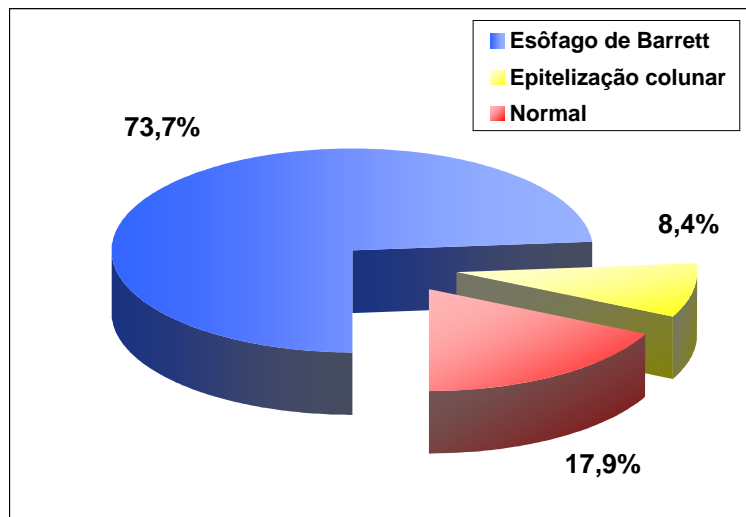
**Tabela 2** - Dados do sexo e da idade dos pacientes suspeitos de Barrett no achado endoscópico.

		Barrett longo* † (n = 7)		Barrett curto* † (n = 88)		Total (n = 95)	
		n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>							
Masculino		5	71,4%	51	58,0%	56	58,9%
Feminino		2	28,6%	37	42,0%	39	41,1%
<b>Idade</b>							
Média ± Desvio padrão		64,9	±17,7	53,4	±14,4	54,2	±14,9

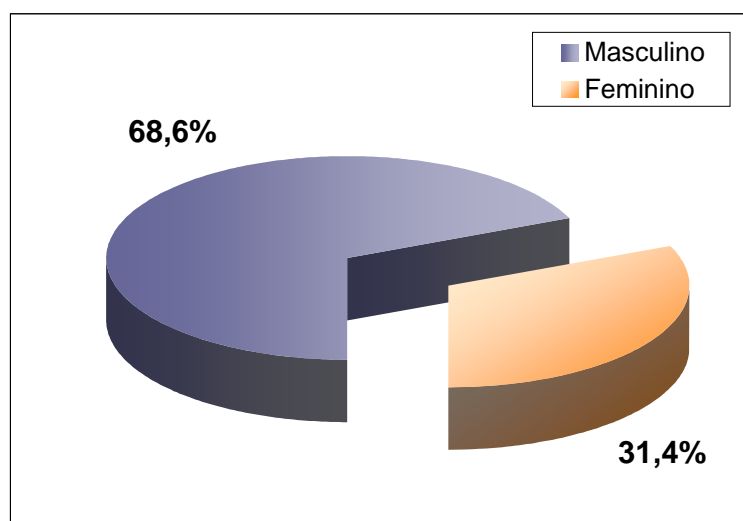
\*  $p > 0,05$ : masculino versus feminino†  $\chi^2 = 0,09$ : masculino versus feminino

Quanto à histologia, para uma melhor avaliação, o laudo anatomopatológico foi dividido em três grupos. São eles: I) Anatomopatológico sem alteração, que corresponderam a 17 pacientes (17,9% em relação aos pacientes que apresentavam achados endoscópicos de esôfago de Barrett); II) Anatomopatológico com epiteliação colunar sem metaplasia intestinal, totalizando 8 (8,4%); III) Anatomopatológico mostrando epiteliação colunar e metaplasia intestinal, confirmando o diagnóstico de esôfago de Barrett (Figura 6). Este último grupo correspondeu a 70 pacientes (73,7%). Desses, 68,6% são do sexo masculino (Figura 7). Conforme o conceito, EB foi diagnosticado em 3,2% dos pacientes que realizaram a EDA no período avaliado. Vale ressaltar que os pacientes com achados endoscópicos positivos e que

não tiveram achado histopatológico compatível com EB apresentavam alterações inferiores a três centímetros. Histologicamente, BC foi confirmado em 63 pacientes (71,6% em relação aos pacientes com achado endoscópico compatível com BC).



**Figura 6** – Distribuição dos dados do achado histopatológico.



**Figura 7** – Distribuição dos pacientes com EB de acordo com o sexo

Na tabela 3 é apresentada a distribuição de Barrett nas diferentes faixas etárias.

**Tabela 3** – Distribuição dos pacientes com EB nas diferentes faixas etárias

<b>Sexo</b>	<b>Faixa etária</b>								<b>Total</b>
	<b>&lt; 20</b>	<b>20  --- 30</b>	<b>30  --- 40</b>	<b>40  --- 50</b>	<b>50  --- 60</b>	<b>60  --- 70</b>	<b>70  --- 80</b>	<b>&gt; 80</b>	
Feminino		1	1	7	5	4	3	1	22
Masculino	1	3	4	7	19	5	7	2	48
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>70</b>

Na tabela 4 são demonstrados os achados histopatológicos em relação ao sexo e à idade.

**Tabela 4** - Achados histopatológicos em relação ao sexo e idade.

	<b>Esôfago de Barrett * †</b>		<b>Reepitelização colunar</b>		<b>Normal</b>		<b>Total</b>	
	<b>(n = 70)</b>		<b>(n = 8)</b>		<b>(n = 17)</b>		<b>(n = 95)</b>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>								
Masculino	48	68,6%	4	50,0%	4	23,5%	56	58,9%
Feminino	22	31,4%	4	50,0%	13	76,5%	39	41,1%
<b>Idade</b>								
Média ± Desvio padrão	54,2	±15,3	49,6	±17,9	56,6	±11,9	54,2	±14,9

\*  $p < 0,05$ : masculino versus feminino

†  $X^2 = 11.76$ : masculino versus feminino

No presente estudo foi diagnosticado apenas um caso de displasia de baixo grau e nenhum caso de adenocarcinoma esofágico. Dos pacientes selecionados, o grupo de maior prevalência foi aquele que apresentava a combinação de Barrett curto associado à presença de esofagite e hérnia hiatal encontradas nos pacientes do sexo masculino.



## 6 DISCUSSÃO

Ao longo dos cinquenta anos desde que foi relatado o primeiro caso de esôfago de Barrett, sua definição passou por três fases.<sup>13</sup> Atualmente, ainda existem controvérsias a respeito da mesma. A primeira fase iniciou com Norman Barrett, um cirurgião que descreveu a presença de uma mucosa de coloração vermelho salmão no esôfago distal, que ele acreditava ser um esôfago curto congênito com parte do estômago intratorácico.<sup>11</sup> Porém, seu relato não foi o primeiro. Em 1906, um patologista chamado Tileston descreveu uma mucosa semelhante à gástrica em pacientes com úlcera péptica esofágica.<sup>13</sup> Com base nessas descrições iniciais, EB tinha sua definição baseada macroscopicamente, e considerada por muitos pesquisadores uma doença de origem congênita.<sup>13</sup>

Na segunda fase, foram identificados três tipos de epitélios glandulares com características de EB: epitélio intestinal especializado com células caliciformes; epitélio juncional ou tipo cárdia sem células caliciformes; epitélio fúndico, também sem células caliciformes.<sup>20</sup> O diagnóstico era baseado em dois critérios: identificação histopatológica de um dos três tipos de epitélios glandulares e visualização de um segmento com metaplasia intestinal no esôfago com extensão de pelo menos três centímetros. Posteriormente, foi definido BC para lesões com extensão de dois a três centímetros. Os epitélios com extensão menor que dois centímetros eram considerados uma variação normal.<sup>21</sup>

A terceira fase iniciou com o aumento do uso do endoscópio e o reconhecimento de que a presença do epitélio colunar especializado no esôfago distal não é um achado normal, e sua presença está associada ao aumento do risco de desenvolver adenocarcinoma de esôfago.<sup>22</sup> Além disso, os achados histopatológicos passaram a ter maior importância independente da extensão da lesão.<sup>23</sup> Atualmente, existem discussões a respeito da definição de EB. No presente estudo, de acordo com o *American College of Gastroenterology*,<sup>2</sup> foi definido como sendo substituição do epitélio escamoso estratificado pelo epitélio colunar especializado contendo células caliciformes, independente da extensão da lesão. De acordo com esta definição, endoscopia e histopatologia são importantes para a confirmação do diagnóstico. A primeira por visualizar áreas suspeitas, e a segunda por reconhecer a epitelização colunar associada à metaplasia intestinal.

Dependendo da extensão da lesão, o EB pode ser classificado em longo (se maior ou igual a três centímetros de extensão) ou curto (se menor que três centímetros). Alguns autores relatam a existência do Barrett ultra-curto, definido como áreas de epitelizações colunares

com menos de 0,5 centímetros associada à metaplasia intestinal.<sup>11</sup> Esse conceito não é aceito universalmente, pois o diagnóstico do EB poderia ser confundido com metaplasia intestinal da cárdia.<sup>13</sup> Segundo Parada *et al.*,<sup>11</sup> 36% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta apresentam esse tipo de Barrett (“Barrett ultra-curto”). Além disso, existem discordâncias a respeito do Barrett microscópico ou invisível, caracterizado pela presença de metaplasia intestinal em pacientes com exame endoscópico normal, linha Z bem delimitada e sem história de doença do refluxo. Nesses casos, a prevalência de Barrett pode variar de 5,6 a 72%, com média de 25%.<sup>11</sup> Em um estudo realizado por Gerson *et al.*,<sup>24</sup> a prevalência do EB, considerando Barrett invisível, foi de 25%. Este estudo incluiu 110 pacientes do sexo masculino com mais de 50 anos, assintomáticos, que foram realizar sigmoidoscopia para rastreamento de câncer colorretal, e assim selecionados também para realização de endoscopia digestiva alta.

Para o diagnóstico do EB é necessário achado endoscópico compatível com a doença. Entretanto, havia discordâncias a respeito do diagnóstico endoscópico, pois o procedimento que tem por objetivo a determinação da junção gastroesofágica não estava bem estabelecido.<sup>6</sup> Soma-se a isso a dificuldade diagnóstica nos pacientes que possuíam hérnia hiatal. Spechler<sup>25</sup> observou a necessidade da visualização da linha Z na endoscopia. Ele relatou que a justaposição do epitélio escamoso pálido e o colunar avermelhado formam uma linha visível, chamada linha Z, ou junção gastroesofágica. No esôfago normal, a linha Z coincide com a JGE. Quando ela está acima da JGE, existe um segmento de epitélio colunar no esôfago.

A confirmação diagnóstica do EB é realizada através do exame histopatológico, no qual verifica-se a epiteliação colunar e metaplasia intestinal. O epitélio pode ser de três tipos: atrófico, epitélio do tipo fundo gástrico com células parietais e principais; cárdico, epitélio tipo junção, com glândulas mucosas; e epitélio colunar especializado, o tipo mais comum.<sup>6</sup> Este é considerado uma metaplasia intestinal incompleta, no qual são visualizadas uma superfície viliforme, criptas e células caliciformes. Células de Paneth são infreqüentes.

Em 2004, médicos da *American Gastroenterological Association* debateram a respeito do diagnóstico e do tratamento de pacientes com EB. Diversos membros relataram que o achado endoscópico é o suficiente para o diagnóstico, questionando se a presença de metaplasia intestinal seria realmente necessária.<sup>26</sup> A maioria dos participantes concluiu que para o diagnóstico definitivo de EB é necessário tanto achado endoscópico quanto histológico.<sup>26</sup> Meining *et al.*<sup>13</sup> realizaram um estudo prospectivo com 929 pacientes que foram encaminhados para realização de EDA por diversas indicações relacionadas ao trato digestivo alto. Foi avaliado se o achado endoscópico era compatível com o histopatológico e vice versa.

Realizaram também um controle com esses pacientes analisando a evolução da lesão. Tiveram achado endoscópico compatível com EB 11,8% dos pacientes, e desses foram confirmados apenas 2,8% no anatomopatológico. Por outro lado, dos 88,2% nos quais não se visualizou lesão compatível com esôfago de Barrett, 15,2% tiveram achado histopatológico positivo para a doença. Foi realizado um controle após 24 meses. No grupo que teve achado endoscópico e anatomopatológico positivo, o resultado manteve-se em 46%. Naquele que a histologia foi positiva e não houve achado endoscópico, o resultado foi semelhante ao anterior em 26% dos casos. O terceiro grupo, no qual apenas o achado endoscópico foi positivo, obteve resultado semelhante em 70% após os 24 meses. Por fim, no grupo em que não foi verificado alteração, o resultado manteve-se inalterado em 90% dos casos.

Baseado na histologia e no tipo de mucina produzida, a metaplasia intestinal é classificada em completa (tipo I) ou incompleta (tipo II ou III). No tipo I, as células colunares apresentam características de células absortivas intestinais que não secretam muco, associados à presença de células caliciformes e algumas células de Paneth. Metaplasia incompleta pode ser tanto do tipo gástrica (II) quanto do tipo colônica (III), nas quais as células colunares assemelham-se às células foveolares gástricas ou às células absortivas colônicas, respectivamente. Células de Paneth ocasionalmente são encontradas nas metaplasias incompletas. A metaplasia presente no EB é quase exclusivamente do tipo III, e está associada à doença do refluxo gastroesofágico. A metaplasia completa usualmente vista no estômago e associada à gastrite atrófica.<sup>11, 13</sup> Nas células colunares, o *Alcian blue* em pH < 2,5 é negativo na metaplasia intestinal completa e positivo nos casos de metaplasia incompleta.<sup>13</sup> A distinção entre o tipo de mucina pode ser feita utilizando a diamina férrica, através da qual a sulfomucina cora-se de azul (tipo II) ou de marrom (tipo III).<sup>11, 13</sup>

A prevalência do esôfago de Barrett varia consideravelmente, havendo inúmeras explicações para as discrepâncias: o tipo de avaliação, os pacientes selecionados, as indicações para a realização da endoscopia digestiva alta e os critérios endoscópicos e histopatológicos.<sup>14</sup>

A população do presente estudo foi representada por pacientes encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva da Clínica Imagem para realização do exame, com queixas compatíveis de alterações no trato digestivo alto.

A prevalência do EB em pacientes submetidos à EDA por qualquer sintoma é de 1%.<sup>11</sup> Em um estudo realizado na Finlândia por Voutilainen *et al.*<sup>27</sup>, a prevalência do EB na população em geral foi de 1%. Ronkainen *et al.*<sup>14</sup> realizaram um estudo na Suécia onde a prevalência foi de 1,6%. Na Coreia, em pacientes submetidos à EDA pela primeira vez por

indicações diversas relacionadas ao trato digestivo alto, a prevalência do EB foi de 3,6%, porém lesões inferiores a um centímetro foram excluídas.<sup>29</sup> Em um estudo realizado no Serviço de Endoscopia da Universidade Federal do Paraná, a prevalência do EB foi de 3,7%.<sup>4</sup> No presente estudo, a prevalência do EB quanto ao achado endoscópico foi de 4,3%, confirmados no anatomopatológico em 3,2%. Isto representa que o achado endoscópico foi confirmado pelo histopatológico em 73,7% dos pacientes (Figura 6). Parada *et al.*<sup>11</sup> relatam que em pacientes com EB, a biópsia inicial pode não mostrar metaplasia intestinal, sendo esta identificada posteriormente nos exames de controle. Isso ocorreria porque a metaplasia pode aparecer em tufos ou mosaicos.

Segundo Parada *et al.*,<sup>11</sup> a prevalência de Barrett longo varia de 0,45 a 2,2% e o Barrett curto é, em média, 3-5 vezes maior. Ronkainen *et al.*<sup>14</sup> encontrou 0,5% de BL e 1,1% BC. Kim *et al.*<sup>29</sup> encontrou 3,5% BC e 0,1% de BL. Um estudo realizado no Serviço de Endoscopia da Universidade Federal do Paraná, BC foi encontrado em 3,2% dos pacientes e BL em 0,5%.<sup>4</sup> No presente estudo, 2,9% dos pacientes apresentavam BC e 0,3% BL.

O sexo masculino é considerado fator de risco para o desenvolvimento de EB e adenocarcinoma de esôfago.<sup>4, 7, 9, 11, 14, 15, 27, 28</sup> No presente estudo houve predomínio de pacientes com EB do sexo masculino, que corresponderam à 68,5% (Figura 7). A associação entre EB e sexo, foi estatisticamente significativa, com  $p < 0,05$  (Tabela 4), corroborando com dados da literatura. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados BC e BL em relação ao sexo ( $p > 0,05$ ).

A incidência de EB aumenta com a idade.<sup>11, 24</sup> No estudo realizado por Ronkainen *et al.*<sup>14</sup> a média da idade dos pacientes com EB foi de 56,9 anos. Kim *et al.*<sup>29</sup> encontraram 51,1 anos. A média da idade no presente estudo foi de 54,2 anos (Tabela 4). A faixa etária mais acometida foi a compreendida entre 50-60 anos (Tabela 3), estando de acordo com os dados encontrados na literatura.

A presença de hérnia hiatal e esofagite é significativamente maior em pacientes com esôfago de Barrett. Ronkainen *et al.*<sup>14</sup> relataram que dos pacientes com Barrett, 37,5% possuíam hérnia hiatal e 25% esofagite de refluxo. Naqueles sem esse diagnóstico, a hérnia hiatal estava presente em 23,67% e esofagite em 15,3%. Kim *et al.*<sup>29</sup> também encontraram incidência maior de hérnia hiatal nos pacientes com EB (22,2% *versus* 8,9%), assim como esofagite (25% *versus* 8,6%). Caum *et al.*<sup>4</sup> verificaram a presença de hérnia hiatal em 80% dos pacientes com Barrett e de esofagite em 53,3%. No presente estudo, em 64,2% dos pacientes com achado endoscópico compatível com Barrett foi diagnosticada hérnia hiatal e em 43,2% esofagite (Tabela 1).

Atualmente é bem definida a relação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e esôfago de Barrett. A prevalência do EB nos pacientes com refluxo crônico varia de 10 a 15%.<sup>11</sup> Voutilainen *et al.*<sup>27</sup> observou EB em 4,4% dos pacientes com DRGE. Malfertheiner *et al.*,<sup>28</sup> observou que 4,9% dos pacientes com DRGE apresentavam também EB. Em uma revisão da literatura realizada por Shaheen *et al.*<sup>30</sup>, a prevalência do EB nos pacientes com DRGE variou de 5 a 15%. Segundo Spechler,<sup>22</sup> a histogênese de Barrett nos pacientes com refluxo do conteúdo gástrico ocorre após a cicatrização das lesões esofágicas através da substituição do epitélio escamoso por um metaplásico do tipo colunar. É pouco provável, no entanto, que o BL derive diretamente das cicatrizações ou do Barrett curto. Parada *et al.*<sup>11</sup> propõem que este tipo de Barrett desenvolva-se após a perda de longo segmento do epitélio escamoso, em decorrência do refluxo importante, ocorrendo uma rápida epitelização colunar. No presente estudo, não foram avaliadas detalhadamente as indicações para as solicitações das endoscopias digestivas altas. Todos os pacientes apresentavam sintomas relacionados ao trato digestivo alto.

O adenocarcinoma de esôfago é o câncer que teve o maior crescimento em número de casos nos últimos anos.<sup>14</sup> Este aumento pode decorrer da associação entre DRGE, esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago.<sup>31</sup> Sua prevalência em pacientes com Barrett é em média de 0,5 %.<sup>2, 11, 14</sup> Este tipo de câncer se desenvolve sobre o EB a partir do epitélio colunar misto, intestinal, bem como do juncional, apresentando tanto padrão gástrico quanto intestinal. Pode desenvolver-se em epitélio colunar sem metaplasia intestinal, o qual também deve ser seguido principalmente quando extenso.<sup>32</sup> O adenocarcinoma geralmente está associado e é precedido de displasia, que se define como uma alteração pré-neoplásica no epitélio.<sup>11</sup>

O núcleo displásico geralmente está associado a uma hipercromasia, aumento na sua forma, tamanho e no número de mitoses. As displasias são classificadas em baixo grau ou alto grau, dependendo da severidade das alterações arquiteturais e celulares. Na displasia de baixo grau, a estratificação nuclear não envolve todo o epitélio, o que ocorre na de alto grau. Existem diversas discordâncias entre os patologistas quanto ao diagnóstico de displasia de baixo grau, pois as alterações são similares as que aparecem no epitélio colunar após reparação das lesões esofágicas.<sup>11</sup>

O adenocarcinoma muitas vezes é diagnosticado incidentalmente, devido o paciente não apresentar sintomatologia de refluxo.<sup>14</sup> Parada *et al.*<sup>11</sup> relataram em sua casuística, que de 1978 a 1985 foram diagnosticados 40 casos de EB com 7 adenocarcinomas, tendo uma prevalência de 17,5% (no referido período só era considerado EB quando havia lesão maior

do que dois centímetros). Com o passar do tempo e o uso em larga escala da EDA, maior número de casos de EB passaram a ser diagnosticados, com concomitante diminuição na prevalência de adenocarcinoma, concluindo que esta não era tão alta quanto à relatada. No presente estudo nenhum dos pacientes selecionados apresentou carcinoma esofágico. Foi diagnosticado apenas um caso de displasia de baixo grau.

É extremamente importante o correto diagnóstico da presença ou não de displasia e sua classificação, para um correto seguimento endoscópico. As orientações são diferentes entre a *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), o *American College of Gastroenterology* (ACG) e a *American Gastroenterological Association* (AGA). Nos pacientes sem displasia, a ASGE e o ACG recomendam a repetição da EDA 1 ano depois. Esta não sendo confirmada, orienta-se repetir de três em três anos. Já a AGA, recomenda a realização do exame a cada cinco anos se o exame realizado no seguimento não confirmar displasia.<sup>33</sup> Na presença de displasia de baixo grau, a ASGE orienta a repetição endoscópica e biópsia anualmente. O ACG orienta a repetição anual até a remissão da displasia. Por outro lado, a AGA só orienta a repetição endoscópica anual se houver concordância entre dois patologistas, caso contrário, esse exame deve ser repetido a cada três anos. Nas displasias de alto grau a ASGE, o ACG e AGA orientam a confirmação histológica e a repetição endoscópica para excluir câncer. Além disso, orientam a avaliação de terapias ablativas ou esofagectomia e repetição endoscópica trimestralmente.<sup>33</sup>

Nos últimos anos, sugeriu-se associação de EB com neoplasia colorretal.<sup>34</sup> Siersema *et al.*<sup>34</sup> citam alguns trabalhos que não confirmaram este dado.<sup>35, 36</sup> Siersema *et al.*<sup>34</sup> realizaram um estudo no qual foram selecionados 268 pacientes sem Barrett e 268 com Barrett. Não houve diferença estatística relacionada à idade e ao sexo. Eles concluíram que a prevalência de câncer colorretal foi maior no grupo com Barrett. Investigaram fatores relacionados com esse aumento. Mais da metade dos pacientes com EB fez uso de inibidores da bomba de prótons. Estes medicamentos inibem a secreção do ácido gástrico induzindo a hipergastrinemia, que pode promover carcinoma gástrico, carcinóide gástrico e carcinoma colorretal, em virtude dos efeitos tróficos da gastrina no estômago e no cólon.<sup>34</sup> Entretanto, em pacientes com síndrome Zollinger-Elisson, não foi achado risco aumentado de desenvolver câncer colorretal.<sup>37</sup> Outro fator analisado foi a menor utilização de inibidores da Ciclo-oxigenase 2 (COX-2) por pacientes com Barrett. Esses medicamentos induzem a redução nos níveis de gastrina. Acredita-se que esse mecanismo estaria relacionado na prevenção de câncer colorretal, porém, no estudo de Siersema *et al.*<sup>34</sup> isso não foi comprovado. Eles concluíram que a patogênese do câncer colorretal e do esôfago de Barrett

possuem pontos em comum, como a exposição à metabólitos da bile, considerado fator de risco para o desenvolvimento de EB. Além disso, esses metabólitos ativam a COX-2 nas linhagens celulares do câncer colônico, estimulando essas células. Foi sugerida a realização de colonoscopia em pacientes com Barrett com idade entre 40 e 50 anos, a qual deveria ser repetida a cada 10 anos.<sup>34</sup>

Com os avanços nos estudos da carcinogênese, as pesquisas com marcadores moleculares ou genéticos de risco para câncer aumentaram. Parada *et al.*<sup>11</sup> relataram que anormalidades do DNA, presença de p53 e p16 poderiam permitir a estratificação dos pacientes com Barrett de alto ou baixo risco para neoplasias. Outros marcadores como c-erb, p63, c-myb, Ki67 e PCNA (antígeno nuclear de células proliferativas) não se mostraram úteis na previsão de risco.<sup>38</sup> Parada *et al.*<sup>11</sup> ressaltaram que apesar de no momento os marcadores moleculares não serem suficientes para predizerem o risco individual de neoplasia, pesquisas nessa área podem ser úteis para o melhor entendimento a respeito do EB.

Novotna *et al.*<sup>5</sup> realizaram um estudo no qual 42,9% dos pacientes com adenocarcinoma e Barrett tinham mutação no gene p53. Essas mutações, no entanto, não foram encontradas nos pacientes com EB sem displasia. Eles concluíram que a mutação no p53 pode ser considerada fator de risco, porém não deve ser utilizada isoladamente para avaliar o risco de progressão para malignidade. Estes resultados corroboram com outros estudos, os quais relatam a mutação no p53 como um possível fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes com EB.<sup>5</sup>

A ativação do cromossomo p16 está relacionada com o processo de metilação do gene CDKN2A.<sup>9</sup> Em 82% dos pacientes com adenocarcinomas e em 32% com EB, esse processo foi encontrado. Concluiu-se que a ativação do p16 poderia influenciar no desenvolvimento de EB.<sup>9</sup>

Nos últimos anos, aumentou-se o interesse na busca de uma terapêutica farmacológica, cirúrgica ou endoscópica na tentativa de reverter esôfago de Barrett em epitélio escamoso normal. Com o advento do uso dos inibidores da bomba de prótons (IBP) esperava-se que a vigorosa supressão da liberação do ácido gástrico poderia impedir a progressão do Barrett para adenocarcinoma, porém isso não foi verificado. O uso desse tipo de medicamento não permite uma regressão da metaplasia já existente.<sup>3, 30</sup> A indicação dos IBPs nesses pacientes, visa à diminuição dos sintomas decorrentes do refluxo, já que a supressão ácida prolongada é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de metaplasia e adenocarcinoma.

O aumento da expressão da COX-2, tanto em estudos com animais quanto em humanos, está associado ao aumento de doenças inflamatórias.<sup>9</sup> A COX-2 pode ser

mutagênica e propiciar o aparecimento de tumores. Não há evidências de que a inibição desta com aspirina ou outros inibidores seletivos possa prevenir o câncer.<sup>9</sup> Slehria *et al.*<sup>9</sup> relataram que uma terapêutica combinando inibidores da secreção ácida e da COX-2 possa ser promissora contra o desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma de esôfago.

A cirurgia anti-refluxo pode ser uma opção no tratamento dos sintomas de refluxo gástrico em pacientes com Barrett, porém, o índice de falha nos pacientes submetidos à fundoplicatura de Nissen pode chegar a 20%.<sup>9</sup> Em um estudo randomizado com 59 pacientes com Barrett sem displasia, Ortiz *et al.*<sup>39</sup> demonstraram uma redução estatisticamente significativa na progressão para qualquer forma de displasia no grupo que foi tratado cirurgicamente em relação ao que foi tratado de forma medicamentosa. Não observaram diferença estatisticamente significativa em relação ao desenvolvimento de câncer. Em um outro estudo randomizado com 108 com EB acompanhados durante 10 anos, comparou-se a terapia medicamentosa *versus* cirurgia anti-refluxo. Não houve variação estatística em relação ao desenvolvimento de câncer.<sup>9</sup> Parada *et al.*<sup>11</sup> relataram que tanto o tratamento cirúrgico quanto o tratamento clínico do refluxo gástrico não resultam na reversão do esôfago de Barrett, e não reduzem significativamente o risco de adenocarcinoma.

O tratamento endoscópico vem sendo utilizado de forma experimental. As técnicas vêm sendo aperfeiçoadas à medida que progride o desenvolvimento tecnológico.<sup>11</sup> Existem diversas técnicas para ablação da mucosa, dentre elas: ressecção endoscópica da mucosa, terapia fotodinâmica, coagulação com plasma de argônio e eletrocoagulação multipolar.<sup>30</sup> A utilização dessas técnicas teria como vantagens a diminuição da frequência de neoplasia e a diminuição do número de endoscopias de controle a longo prazo, aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Até o momento isso não foi verificado.<sup>11</sup> O ideal seria selecionar os pacientes com displasia de baixo e alto grau ou portadores de marcadores biológicos para submetê-los à ablação.<sup>11</sup> Shaheen<sup>30</sup> observou que a utilização de um supressor ácido associado a uma técnica de ablação resulta em um epitélio escamoso. A reversão deste epitélio, porém, pode ser incompleta, havendo ilhotas de mucosa de Barrett na área tratada. Ele concluiu que após essa terapia, a metaplasia intestinal pode permanecer abaixo do epitélio escamoso que aparenta ser normal, e assim vir a desenvolver o adenocarcinoma nessas áreas.<sup>30</sup> Os dados sobre a eficácia dessas novas técnicas utilizadas ainda são bastante incertos e limitados.<sup>11, 30</sup>

Recentemente, aumentou-se o interesse na utilização da cromoendoscopia para melhorar a acurácia do diagnóstico endoscópico de Barrett. O corante ideal seria aquele que selecionasse a metaplasia intestinal, assim como segmentos displásicos. No EB são utilizados quatro corantes: lugol, azul-de-toluidina, índigo-carmin e o azul de metileno.<sup>11</sup> O lugol cora o



glicôgenio do epitélio escamoso normal, não corando epitélio colunar, pois este não possui glicogênio. O azul-de-toluidina cora o núcleo da célula colunar por reação com o DNA. Vale ressaltar que tanto o lugol quanto o azul-de-toluidina não discriminam o tipo de epitélio metaplásico no EB. Já o índigo-carmim cora áreas de anormalidades da mucosa, não sendo absorvido pelas células. O azul de metileno cora células do tipo intestinais. Breyer *et al.*<sup>40</sup> concluíram que este corante tem real benefício na detecção de áreas suspeitas em casos de BL. Não foi comprovado benefício na detecção dos casos de BC. Parada *et al.*<sup>11</sup> relataram que o real benefício do azul-de-metileno para direcionar biópsias no EB ainda não está estabelecido até o momento. Novos estudos são necessários para incluir a cromoendoscopia na rotina endoscópica diagnóstica do EB. No presente estudo, em virtude das incertezas a respeito da cromoendoscopia, não foram aplicados corantes em nenhum exame endoscópico.

Outro método utilizado para aumentar a acurácia diagnóstica da endoscopia, é a magnificação de imagem, que possibilita a observação de lesões não visíveis aos exames endoscópicos convencionais.<sup>11</sup> Parada *et al.*<sup>11</sup> evidenciaram que com a utilização da magnificação de imagem em biópsias dirigidas, mais diagnósticos de metaplasia intestinal foram feitos quando comparados com a videoendoscopia convencional nos pacientes com BL.

Uma técnica de magnificação da imagem consiste na aplicação de 10 a 15 ml de ácido acético no esôfago, antes da visualização. Nestes casos são evidenciados quatro padrões foveolares na mucosa: 1) Circular regular; 2) Reticular, com formas circulares ou ovais; 3) Fina aparência viliforme; e 4) Com rugosidade, vilos grossos e aparência cerebriforme da mucosa.<sup>11, 41</sup> Guelrud *et al.*<sup>42</sup> correlacionaram esses achados endoscópicos à presença de metaplasia intestinal no exame histopatológico, encontrando, respectivamente nos quatro padrões citados acima, a presença da metaplasia em uma frequência de 0%, 11%, 89 % e 100 %. Apesar dos primeiros resultados com a magnificação de imagens serem promissores, não são totalmente seguros. Falta padronização de técnicas e critérios. Por estes motivos não são utilizados de rotina.

Em relação ao rastreamento para diagnóstico precoce de Barrett, não existe consenso em virtude da relação custo/benefício. Não é comprovado que esta medida resultaria em redução da mortalidade por adenocarcinoma de esôfago.<sup>33</sup> A ASGE recomenda avaliação individual para determinar a realização do exame. O ACG recomenda a realização da EDA em pacientes com DRGE. Por outro lado, a AGA não orienta o rastreamento pela falta de evidência benéfica.<sup>33</sup>

No que diz respeito ao seguimento dos pacientes com EB, não existe estratégia preventiva para o câncer. É recomendado por diversas sociedades médicas, incluindo o

*American College of Gastroenterology*, o seguimento endoscópico.<sup>11</sup> Na falta de uma orientação definitiva, a maioria dos médicos indica seguimento endoscópico a cada dois anos, salvo nos casos de displasia, conforme citado anteriormente.<sup>33</sup>

Visto isso, restam inúmeras questões a serem respondidas a respeito do esôfago de Barrett. Os futuros trabalhos devem procurar respondê-las, devido a fundamental importância para um adequado rastreamento e tratamento da doença. É importante tentar esclarecer a presença de algum marcador molecular com boa acurácia, relacionado à progressão da displasia ou adenocarcinoma. Além disso, são necessários novos estudos comparando as diversas modalidades de tratamento: clínico, endoscópico e cirúrgico.

Como o objetivo do trabalho foi à determinação da prevalência do esôfago de Barrett, não foram coletados os dados dos pacientes que não apresentaram ao exame endoscópico suspeita de EB. Fica a sugestão para trabalhos futuros, avaliar e comparar dados dos pacientes não portadores de esôfago de Barrett. Além disso, seria interessante a realização de um trabalho prospectivo analisando as indicações para EDA, correlacionando à DRGE com o esôfago de Barrett.

## **7 CONCLUSÃO**

A prevalência de EB nos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta na Clínica Imagem foi de 3,2 %. Destes pacientes, 2,9 % apresentaram Barrett curto.

Em relação ao sexo, houve tendência de maior número de homens com EB. Avaliando a distribuição de idade por décadas, concluiu-se que no intervalo entre 50 e 60 anos havia um maior número de casos.

## REFERÊNCIAS

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. c2000.
2. Shalauta MD, Saad R, Barrett's esophagus. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2113-8.
3. Castell, DO, Katzka, DA. Barrett's esophagus: continuing questions and controversy. *Gastrointest Endosc*. 1999 Mar;49(3 Pt 2):S5-8.
4. Caum LC, Bizinelli SL, Pisani JC, Amarantes HM, Ioshii SO, Carmes ER. [Specialized intestinal metaplasia of the distal esophagus in gastroesophageal reflux disease: prevalence and clinico-demographic features]. *Arq Gastroenterol*. 2003 Oct-Dec;40(4):220-6.
5. Novotna K, Trkova M, Pazdro A, Smejkal M, Soukupova A, Kodetova D, et al. TP53 gene mutations are rare in nondysplastic Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2006 Jan;51(1):110-3.
6. Terano A, Morita K, Nakamura T, Ohkura Y, Ono Y, Fujimori T. Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2002;37(9):685-90.
7. Toruner M, Soykan I, Ensari A, Kuzu I, Yurdaydin C, Ozden A. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 May;19(5):535-40.
8. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, *et al*. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc*. 2005 Feb;61(2):226-31.
9. Slehria S, Sharma P. Barrett esophagus. *Curr Opin Gastroenterol*. 2003 Jul;19(4):387-93.
10. Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C, et al. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):554-60.
11. Parada AA et al. Esôfago de Barrett. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006.
12. Meining A, Ott R, Becker I, Hahn S, Muhlen J, Werner, M, et al. The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only--what is the clinical significance? *Gut*. 2004 Oct;53(10):1402-7.
13. Mueller J, Werner M, Stolte M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J Surg*. 2004 Feb;28(2):148-54.
14. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1825-31.

15. Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Hardtke CL, et al. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol*. 2002 May;97(5):1127-32.
16. Cameron AJ, Arora AS. Barrett's esophagus and reflux esophagitis: is there a missing link? *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):273-8.
17. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2002 Feb;47(2):256-64.
18. Excel MO. Parte do produto Microsoft Office Professional Edição 2003 ed: Microsoft Corporation; Copyright (C) 1985-2003. SP1 ed; 2003.
19. Epi Info. Center for Disease Control e Prevention (CDC), USA. WHO, Geneva, Switzerland. A word processing, database and statistics program for public. Health - Now year 2000 Compliant. V 6.04; 1996.
20. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976 Aug 26;295(9):476-80.
21. Hayward J. The lower end of the esophagus. *Thorax*. 1961;16:36-41.
22. Spechler SJ. The columnar-lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997 Sep;26(3):455-66.
23. Weinstein WM. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:91-5.
24. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):461-7.
25. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):836-42.
26. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):310-30.
27. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion*. 2000;61(1):6-13.
28. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut*. 2005 Jun;54(6):746-51.
29. Kim JY, Kim YS, Jung MK, Park JJ, Kang DH, Kim JS, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;20(4):633-6.

30. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *Jama*. 2002 Apr 17;287(15):1972-81.
31. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):825-31.
32. Szachnowicz S, Cecconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics*. 2005 Apr;60(2):103-12.
33. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2005 May;128(5):1471-505.
34. Siersema PD, Yu S, Sahbaie P, Steyerberg EW, Simpson PW, Kuipers EJ, et al. Colorectal neoplasia in veterans is associated with Barrett's esophagus but not with proton-pump inhibitor or aspirin/NSAID use. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):581-6.
35. Mukherjee S. Is Barrett's esophagus in veterans associated with colonic neoplasia? A retrospective analysis. *Am J Gastroenterol*. 2002 May;97(5):1274.
36. Tripp MR, Sampliner RE, Kogan FJ, Morgan TR. Colorectal neoplasms and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1986 Nov;81(11):1063-4.
37. Orbuch M, Venzon DJ, Lubensky IA, Weber HC, Gibril F, Jensen RT. Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar;41(3):604-13.
38. Hashimoto CL, Sakai P, Baba ER, Iriya K, Moraes Filho JPP. Esôfago de Barret. In: SOBED, editor. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 167-80.
39. Ortiz A, Martinez L, Parilla P, Morales G, Molina J, Bermejo JEA. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg*. 1996;83:274-8.
40. Breyer HP, Silva de Barros SG, Maguilnik I, Edelweiss MI. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc*. 2003 Apr;57(4):505-9.
41. Guelrud M, Ehrlich EE. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jan;59(1):58-65.
42. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(6): 559-565.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº. 001/2005, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

## FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma ;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:  
15 minutos para o aluno;  
05 minutos para cada membro da Banca;  
05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: \_\_\_\_\_

ALUNO: \_\_\_\_\_

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

### NOTA

1. FORMA .....
2. CONTEÚDO .....
3. APRESENTAÇÃO ORAL .....
4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO .....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Assinatura: \_\_\_\_\_